

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Nachweis von Hepatitis - B - Antigen (HB-AG)

an Zellen des peripheren Blutes

Methodischer Beitrag und erste Ergebnisse

INAUGURAL-DISSERTATION

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen**

vorgelegt von

**Friedrich-Karl V ö l k e r
aus Neusalz/Oder**

Mainz 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Nachweis von Hepatitis - B - Antigen (HB-AG)
an Zellen des peripheren Blutes
Methodischer Beitrag und erste Ergebnisse

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Friedrich-Karl V ö l k e r
aus Neusalz/Oder

Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. E. Straub
Referent: Professor Dr. med. et Dr. med. vet.
K.H. Meyer zum Büschenfelde
Korreferent: Professor Dr. med. P. Schölmerich

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	4
2. Patienten und Probanden	5
3. Methoden	6
3.1. HB-Ag-Bestimmung	6
3.2. Untersuchung an peripheren Blutzellen	6
3.3. Serologische Untersuchungen zum Nachweis einer zellulären HB-Ag-Bindung	7
3.3.1. Bei Probanden	7
3.3.2. Bei Patienten	
3.4. Licht- und fluoreszenzserologische Methoden	8
3.5. Konjugatherstellung und Reinigung	9
3.6. Inkubationen	10
3.7. Fluoreszenzmikroskopie	11
4. Ergebnisse	11
4.1. Serologische Ergebnisse zum Nachweis einer HB-Ag-Bindung an Zellen des peripheren Blutes	11
4.1.1. Bei Probanden	
4.1.2. Bei Patienten	12
4.2. Unfixierte und fixierte Blutausstriche	12
4.3. Unfixierte Ausstriche isolierter Blutzellen	12
4.4. Fixierte Ausstriche isolierter Blutzellen	12
4.5. Fließpräparate	13
4.6. Nachweis von spezifisch gegen HB-Ag sensibilisierten Lymphozyten	17
4.7. Zeitliche Beziehungen zwischen Elimination von HB-Ag aus dem Serum und dem Verschwinden von HB-Ag-sensibilisierten Lymphozyten	18
5. Diskussion	20
6. Zusammenfassung	23
7. Literaturverzeichnis	24
8. Anhang (Krankheitsverläufe)	28
9. Lebenslauf	52

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Im Jahre 1965 entdeckten BLUMBERG et al. (1965) bei der systematischen Untersuchung von Isoantikörpern gegen menschliches Lipoprotein ein bisher unbekanntes Antigen. Es wurde von BLUMBERG nach seinem Träger als Australia-Antigen bezeichnet (neuere Nomenklatur = HAA : HB-Ag).

Im Jahre 1969 zeigten OKOCHI und MURAKAMI (1968), daß das HB-Ag während der Inkubationszeit und der akuten Phase einer Serumhepatitis auftreten kann. PRINCE (1969) machte im selben Jahr ähnliche Beobachtungen und zeigte eindeutig die Zugehörigkeit des HB-Ag zur Virus-B-Hepatitis, wodurch dieses neue Antigen wissenschaftliche und klinische Bedeutung erlangte. Der exakte Nachweis von HB-Ag im Serum erscheint bis zur heutigen Zeit problematisch, was auch in den unterschiedlichen Angaben der Literatur über prozentuales Erscheinen des HB-Ag im Serum zum Ausdruck kommt.

In der Literatur werden folgende Methoden zum Nachweis von HB-Ag und Anti-HB-Ag mit unterschiedlicher Empfindlichkeit und Spezifität beschrieben:

1. Ochterlonytechnik (BLUMBERG et al. 1965)
2. Überwanderungselektrophorese (PESENDORFER et al. 1970)
3. Komplementbindungsreaktion (BARKER 1969)
4. Hämagglutination (VYAS und SHULMAN 1970)
5. Immunfluoreszenz (MILLMAN et al. 1969)
6. Elektronenmikroskopie (DANE et al. 1970)
7. Radioimmunassay (WALSH et al. 1970)

Nach der Hypothese von BLUMBERG handelt es sich bei dem HB-Ag entweder um ein infektiöses Agens und/oder um die antigenetische Determinante eines Hepatitisvirus. Nach neuerer Auffassung könnte es sich auch um ein Neoantigen handeln. DANE et al. (1970) halten die "Dane particles" für das vollständige Virus, während die anderen Formen leere Proteinhüllen darstellen könnten.

HB-Ag ist bisher an Zellen des peripheren Blutes nicht nachgewiesen worden. EDGINGTON und RITT (1971) konnten HB-Ag bei akuten Hepatitiden lediglich an unfixierten Blutaussstrichen im Plasma lokalisieren. Neuere Befunde von SCHLAACK und LEHMANN (1973) lassen aber die Präsenz von HB-Ag an Zellen des peripheren Blutes vermuten.

Bei Serumhepatitiden ist HB-Ag mit fluoreszenzhistologischen Methoden an Cryostatschnitten von Leberbiopsien in den Zellkernen (COYNE (ZAVATONE) et al. 1970; MILLMAN et al. 1969; MÜLLER et al. 1971; NOTKINS et al. 1966; NOWOSLAWSKI et al. 1970) und im Zytoplasma von Hepatozyten (AKEYAMA et al. 1972; COYNE (ZAVATONE) et al. 1970; EDGINGTON und RITT 1971; MÜLLER et al. 1971; NIELSON et al. 1971; NOWOSLAWSKI et al. 1970) sowie in Sinuswänden (MÜLLER et al. 1973) nachgewiesen worden.

Durch unsere Untersuchungen sollten die folgenden Fragen geklärt werden:

1. Kann membrangebundenes HB-Ag im Verlauf der akuten Hepatitis an isolierten Erythrozyten, Granulozyten oder Lymphozyten des peripheren Blutes nachgewiesen werden?
2. Finden sich im Verlauf einer HB-Ag-positiven Hepatitis Lymphozyten, die gegenüber HB-Ag spezifisch sensibilisiert sind?

2. PATIENTEN UND PROBANDEN

Untersucht wurden insgesamt 37 Patienten mit akuter Virushepatitis (Tab. 1). Davon waren im Untersuchungszeitraum von 14 Wochen 20 Patienten primär im Serum HB-Ag-positiv. Bei 17 Patienten ließ sich HB-Ag nie nachweisen. Als Kontrollen dienten 50 HB-Ag-negative gesunde Probanden. Die Verlaufsuntersuchungen entsprechen den Zeitangaben in Tab. 2.

3. METHODEN

3.1. HB-Ag-Bestimmung

Die HB-Ag-Bestimmung im Serum erfolgte mit der Überwanderungselektrophorese (PESENDORFER et al. 1970) und der KBR im Autoanalyzer (EHRKE 1973).

3.2. Untersuchung an peripheren Blutzellen

Blutausstriche

Verwendet wurden unfixierte und mit Aceton 10 min nachfixierte Blutausstriche (EDGINGTON und RITT (1971)).

Isolierte periphere Blutzellen

a. Erythrozyten

Defibrinieren von 10 ml frischem Venenblut durch Schütteln mit Glasperlen. Sedimentieren des filtrierte Blutes mit 1,5 ml 5 % Dextran (MG 200 000, Pharmacia) 20 min im Wasserbad (37° C). Nach Verwerfen des Leukozytenüberstandes noch zweimal Dextran-Sedimentation.

b. Granulozyten

20 ml Venenblut werden mit 2500 IE Heparin (Liquemin, Roche) und 2 ml Dextran (5 %, MG 200 000, Pharmacia, in NaCl 0,9 %) abgenommen und 60 min bei 37° C (Brutschrank) sedimentiert. Der Überstand wurde 7 min bei 190 g abzentrifugiert. Nach Hämolisieren der verbliebenen Erythrozyten mit 0,83 % NH₄Cl-Lösung (mit Trispuffer 0,1 M pH 8,0 auf pH 7,3 eingestellt) wurde das Sediment dreimal in Hanks-Lösung pH 7,2 - 7,4 gewaschen.

c. Lymphozyten

Lymphozyten wurden nach der Methode von KISSMEYER-NIELSEN und KJERBYE (1967) isoliert. Zu 20 ml heparinisiertem Venenblut wird eine Spatelspitze Eisenpulver in einem 100-ml-Erlenmeyerkolben 15 min bei 37° C geschüttelt. Nach Zugabe von 5 ml 5 % Dextran 30 min im Wasserbad (37° C) sedimentieren. Anschließend Herstellen eines Gradienten mit 2,0 ml Ficoll-Isopaque, Dichte 1.007 (Ficoll, Pharmacia, bzw. Ronpacon, Cilag-Chemie), über das 4 - 6 ml des Sedimentüberstandes geschichtet werden. Danach Zentrifugation bei 1200 g, 15 min. Abheben des Gradienten, dreimal Waschen mit Hanks-Lösung und jeweiligem Zentrifugieren bei 190 g, 7 min.

3.3. Serologische Untersuchungen zum Nachweis einer zellulären HB-Ag-Bindung

3.3.1. Bei Probanden

Zu den isolierten Lymphozyten, Erythrozyten und Leukozyten eines gesunden HB-Ag-negativen Blutspenders der Blutgruppe O werden 1 ml HB-Ag-positives Serum gegeben, die Zellsedimente aufgeschwemmt und bei 37° C 30 min im Wasserbad inkubiert. Nach Zentrifugieren bei 1000 U/min, 7 min lang, erhält man Überstand und Sediment, die für die weitere Untersuchung verwendet werden.

Überstand

Zum Nachweis eines etwaigen Verbrauches von HB-Ag im Überstand testet man ihn in Form von Verdünnungsreihen mit Hilfe der Überwanderungselektrophorese gegen einen definierten Antikörper (HB-Ak-Serum vom Kaninchen, Behringwerke AG, Op/Batch No 2357 A). Ebenso wird das HB-Ag-positive Ausgangsserum getestet. Die Verdünnungsreihen werden so angelegt, daß einmal das Antigen und das andere Mal der Antikörper verdünnt werden.

Sediment

Für die Inkubation wird eine definierte Menge von Zellen verwendet (5×10^6 Lymphozyten/ml). Zum Sediment werden 0,5 ml standardisiertes HB-Ak-haltiges Serum gegeben, die Zellen aufgeschwemmt und für 30 min im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Daraufhin wird bei 1000 U/min 7 min hindurch zentrifugiert und der Überstand vom Sediment abgehoben. Überstand und standardisiertes HB-Ak-Serum werden gegen ein definiertes HB-Ag-positives Serum (Behringwerke, Au/SH Serum MR 5654) in Verdünnungsreihen mit Hilfe der Überwanderungselektrophorese getestet, wobei einerseits das Antigen, andererseits der Antikörper verdünnt werden.

3.3.2. Bei Patienten

Serologische Untersuchungen zum Nachweis einer HB-Ag-Bindung bei Patienten mit HB-Ag-positiver Virushepatitis.

Erythrozyten, Lymphozyten und Leukozyten von Patienten mit HB-Ag-positiver Virushepatitis werden isoliert und in einer definierten Zellzahl vorgelegt (ca. 10^7 Zellen/ml). Das Zellsediment wird mit 0,5 ml des 1 : 4 verdünnten, standardisierten HB-Ak-Serums für 30 min bei 37°C im Wasserbad inkubiert, anschließend 7 min bei 1000 U/min zentrifugiert und der Überstand abgehoben. Dieser und das 1 : 4 verdünnte, standardisierte HB-Ak-Serum werden gegen ein standardisiertes HB-Ag-Serum in Verdünnungsreihen getestet.

3.4. Licht- und fluoreszenzserologische Methoden

Die Reinheitsprüfung der Zellpräparation erfolgte lichtmikroskopisch nach Giemsa-Färbung.

Die fluoreszenzserologischen Untersuchungen erfolgten an Ausstrich- und Fließpräparaten.

Ausstrichpräparate

Die einzelnen Zellpräparationen wurden auf Objektträger ausgestrichen, luftgetrocknet und entweder unfixiert oder nach Fixation mit Methanol (15 min) bzw. Aceton (1 min) für die Inkubation verwendet.

Fließpräparate

Es wurden Fließpräparate, d.h. Suspensionen von isolierten, vitalen peripheren Blutzellen hergestellt. Die Vitalitätskontrolle erfolgte nach Inkubation durch Betrachtung im Phasenkontrast.

3.5. Konjugatherstellung und Reinigung

a. Gewinnung von Antiserum gegen HB-Ag vom Menschen und Kaninchen

Verwendet wurde Humanserum eines Patienten mit hohem HB-Ak-Titer. Das Serum wurde über eine Sephadex-G-25-Säule, äquilibriert mit 0,01 M Na-Phosphat-Puffer pH 8,0, umgesalzen. Anschließend Elution der Immunglobulin-Fraktion an DEAE-Cellulose (DE 62, preswollen, Whatman), äquilibriert mit 0,01 M Na-Phosphat-Puffer pH 8,0. Rekonzentration des Eluates durch Ultrafiltrationszelle) und Einstellung auf einen Proteingehalt von 10,0 mg/ml. Die Reinheitsprüfung erfolgte durch Immunelektrophorese und die Prüfung der erhaltenen immunologischen Aktivität des HB-Ak durch Überwanderungselektrophorese. In gleicher Weise wurde aus kommerziellem Kaninchen-Hb-Ak-haltigen Serum (Behring) die Immunglobulin-Fraktion gewonnen. Zu diesem Zwecke wurden jedoch das Umsalzen und die Elution bei pH 7,5 durchgeführt.

b. Kopplung

Die 1 % Antikörper-Lösung wurde mit 1 % FITC (Serva) bezogen auf das Protein-Trockengewicht in 0,05 M Na-Carbonat-Puffer pH 9,5 gekoppelt. Die Kopplungsdauer betrug 24 h bei 4° C. Anschließend Abtrennung des nicht gebundenen Farbstoffes durch Sephadex-G-25-Passage (nähere Angaben s. ARNOLD und v. MAYERSBACH 1972).

c. Reinigung der Konjugate

Die Reinigung der Rohkonjugate von übermarkiertem, unspezifisch färbendem Material erfolgte nach Angaben von ARNOLD und v. MAYERSBACH (1972). Die molaren F/P-Raten lagen zwischen 1,9 und 2,5. Der Proteingehalt der zur Inkubation verwendeten Konjugate betrug ca. 5,0 mg/ml. Für die Kontrollen wurde auf die gleiche Weise hergestelltes IgG-FITC von gesunden, HB-Ag- und HB-Ak-negativen Personen bzw. IgG-FITC vom Kaninchen verwendet.

3.6. Inkubationen

a. Ausstrichpräparate

Die Inkubation der unfixierten und fixierten Zellausstriche erfolgte mit jeweils 2 Tropfen Human-HB-Ak-FITC 30 min bei 37° C in der feuchten Kammer. Anschließend dreimaliges Waschen in 0,01 M PBS-Puffer pH 7,5. Die Präparate wurden mit PBS-Glyzerin (1 : 1) eingedeckt. Als Spezifitätskontrollen wurden Inkubationen mit IgG-FITC von Gesunden sowie Blockierungsversuche mit ungekoppelten Anti-HB-Seren vor Inkubation mit Human-HB-Ak-FITC durchgeführt. In gleicher Weise erfolgten die Inkubationen mit HB-Ak-FITC vom Kaninchen.

b. Fließpräparate

30 min Inkubation der Zellsuspensionen mit jeweils 3 Tropfen Human-HB-Ak-FITC in Zentrifugenröhrchen bei 37° C im Schüttel-

bad. Anschließend Zentrifugieren bei 120 g 5 min, Absaugen des Überstandes und zweimaliges Waschen mit 0,01 M PBS pH 7,5. Danach Eindecken eines Tropfens der Zellsuspension auf gereinigten Objektträgern.

Die Präparate wurden sofort getrennt und von mindestens zwei Untersuchern beurteilt.

3.7. Fluoreszenzmikroskopie

Verwendet wurde ein Leitz-Ortholux-Fluoreszenzmikroskop mit HBO 200-Hochdruckbrenner. Filterkombination UG 1 (2 mm), K 430, Dunkelfeldkondensor.

Die photographische Dokumentation erfolgte auf Ilford FP 4, 22° DIN.

4. ERGEBNISSE

4.1. Serologische Ergebnisse zum Nachweis einer HB-Ag-Bindung an Zellen des peripheren Blutes

4.1.1. Bei Probanden

Es konnte mit der oben angegebenen Methode nicht nachgewiesen werden, daß Zellen des peripheren Blutes eines gesunden HB-Ag-negativen Blutspenders der Blutgruppe O in der Lage sind, Hepatitis-B-Antigen aus einem HB-Ag-haltigen Serum zu eliminieren. Mit der Überwanderungselektrophorese war das Antigen im Serum vor und nach der Inkubation mit Zellen des peripheren Blutes eines gesunden Blutspenders bis zu einem Titer von 1 : 8 positiv.

Ebenso konnte serologisch nicht nachgewiesen werden, daß Zellen des peripheren Blutes von einem HB-Ag-negativen Blutspender in der Lage sind, nachdem sie in HB-Ag inkubiert und anschließend gewaschen worden waren, Anti-HB-Ak durch zellgebundenes HB-Ag

zu binden. In der Überwanderungselektrophorese war der Antikörper im Serum vor und nach Inkubation der Zellen bis zu einem Titer von 1 : 8 positiv.

4.1.2. Bei Patienten

Mit Hilfe der Überwanderungselektrophorese konnte nicht indirekt gezeigt werden, daß Zellen des peripheren Blutes von Patienten mit akuter Virushepatitis in der Lage sind, durch zellgebundenes HB-Ag HB-Ak zu binden. Der 1 : 4 verdünnte Antikörper war vor und nach Inkubation der Zellen bis zu einem Titer von 1 : 1 positiv. Indirekt ließ sich somit eine zelluläre Bindung von HB-Ag nicht nachweisen.

4.2. Unfixierte und fixierte Blutausstriche

An Ausstrichen unter Verwendung von Vollblut ließen sich die Beobachtungen von EDGINGTON und RITT (1971) nicht mit hinreichender Sicherheit bestätigen. Bei Verwendung hochgereinigter Konjugate konnte weder an Zellen noch im Plasma eine HB-Ag-spezifische Fluoreszenz beobachtet werden.

4.3. Unfixierte Ausstriche isolierter Blutzellen

Die fluoreszenzmikroskopische Beurteilung von unfixierten Ausstrichpräparaten isolierter Blutzellen war nicht möglich, da selbst bei Verwendung von Eiweiß-beschichteten Objektträgern eine ausreichende Haftung der Zellen während der Inkubations- und Waschvorgänge nicht gegeben war.

4.4. Fixierte Ausstriche isolierter Blutzellen

An fixierten Ausstrichen von isolierten Erythrozyten, Granulozyten und Lymphozyten von Patienten und Kontrollpersonen konnte weder mit "monolayer"- noch mit "sandwich"-Techniken eine HB-Ag-spezifische Membranfluoreszenz nachgewiesen werden.

4.5. Fließpräparate

Ausgehend von der Überlegung, daß oberflächen- bzw. membran-gebundene Antigene fluoreszenzhistologisch mit Sicherheit nur an vitalen Zellen demonstrierbar sind, verwendeten wir für die weiteren Untersuchungen nur noch Fließpräparate vitaler peripherer Blutzellen.

Erythrozyten

Erythrozyten ergeben in Fließpräparaten keinen Hinweis auf oberflächengebundenes HB-Ag.

Granulozyten

Die Beurteilung der polymorphkernigen Leukozyten-Suspensionen nach Inkubation mit Human-HB-Ak-FITC war nicht möglich, da das Konjugat zum Teil phagozytiert wurde bzw. eine unspezifische Bindung von Konjugat an eosinophile Elemente stattfand (v. MAYERSBACH und SCHUBERT 1960).

Lymphozyten

Bei Verwendung von reinen Lymphozytensuspensionen von Patienten mit akuter Virushepatitis konnte der Nachweis von membrangebundenem HB-Ag geführt werden (Abb. 1). 0,5 - 4 % aller Lymphozyten zeigten eine feingranuläre, punktförmige Oberflächenfluoreszenz. Eine homogene Membranfluoreszenz wurde niemals beobachtet. Ein Unterschied bei Verwendung von fluoreszenzmarkiertem Anti-HB-Ag anstelle von Anti-HB-Ag vom Menschen konnten wir bei unseren Untersuchungen nicht feststellen. Die Spezifität der beobachteten Fluoreszenzen konnte durch Blockierung mit ungekoppeltem Human-HB-Ak vor Inkubation mit dem spezifischen FITC-Konjugat und durch Kontrollen mit Human IgG-FITC von Gesunden sichergestellt werden.

Tabelle 1 zeigt die Zusammenfassung unserer Ergebnisse:

Von 37 Patienten mit akuter Hepatitis waren nach unseren Untersuchungen sowohl mit der Überwanderungselektrophorese als auch mit der KBR im Autoanalyser 20 Patienten im Serum HB-Ag-positiv (Gruppe A und C) und 17 Patienten HB-Ag-negativ (Gruppe B und D). 18 der HB-Ag-seropositiven Patienten hatten im Verlauf ihrer Erkrankung auch Lymphozytenmembran-gebundenes HB-Ag im peripheren Blut (Gruppe A); bei sechs Patienten war HB-Ag zwar nicht im Serum, jedoch auf den Lymphozyten nachweisbar (Gruppe B). Zwei Patienten hatten konstant HB-Ag im Serum, jedoch konnte es an Lymphozyten gebunden niemals nachgewiesen werden (Gruppe C). Elf Patienten mit akuter Hepatitis hatten ebenso wie 50 gesunde Kontrollpersonen weder HB-Ag im Serum noch an Zellen des peripheren Blutes (Gruppe D).

Tab. 1: Korrelation von HB-Ag im Serum und an Lymphozytenoberflächen bei Patienten mit akuter Hepatitis (N = 37); A, B, C, D = Gruppen von Patienten

		HB-Ag im Serum	
		+	Ø
membrangebundenes HB-Ag an Lymphozyten	+	A (N = 18)	B (N = 6)
	Ø	C (N = 2)	D (N = 11)

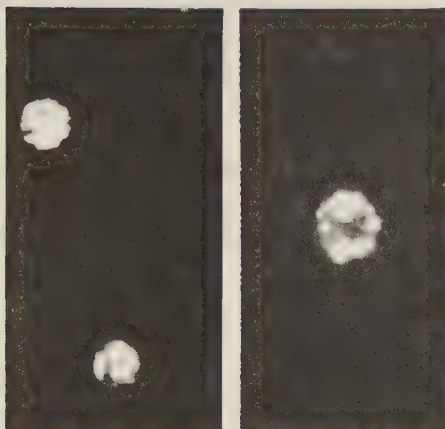


Abb. 1: Fluoreszenzserologische Darstellung von membrangebundenem HB-Ag an Fließpräparaten von isolierten Lymphozyten, Direktnachweis mit Human-HB-Ak-FITC, Mol F/P 1,9 Proteingehalt 5 mg/ml. Inkubationszeit 30 min.

a) Vergrößerung 250 x, b) 540 x

Die typisch granuläre Membranfluoreszenz ist deutlich sichtbar.

Verlaufsuntersuchungen von bisher 14 Wochen der Gruppe A und B haben gezeigt, daß membrangebundenes HB-Ag auf Lymphozyten in der Mehrzahl der Fälle zwischen der 2. und 4. Krankheitswoche nachweisbar ist (Tab. 2). In Gruppe A traten Lymphozyten mit oberflächenfixiertem HB-Ag in den meisten Fällen ca. ein bis zwei Wochen vor dem Verschwinden des Antigens aus dem Serum auf.

Tab. 2: Zusammenfassende Darstellung der HB-Ag-Bestimmungen im Serum (Überwanderungselektrophorese bzw. KBR im Autoanalyzer) und des HB-Ag-Nachweises an Lymphozytenoberflächen (fluoreszierende Antikörper-Technik) bei Verlaufskontrollen von 37 Patienten mit akuter Virushepatitis. Weitere Erläuterungen s. Text.

Zeit	Gruppe A N = 18		Gruppe B N = 6		Gruppe C N = 2		Gruppe D N = 11	
Wo- chen	HB-Ag im Serum	HB-Ag Lym- pho.	HB-Ag im Serum	HB-Ag Lym- pho.	HB-Ag im Serum	HB-Ag Lym- pho.	HB-Ag im Serum	HB-Ag Lym- pho.
1.	5/ 7	0/ 7	0/ 6	3/ 6	2/ 2	0/ 1	0/ 9	0/ 8
2.	15/17	8/17	0/ 6	4/ 6	2/ 2	0/ 2	0/11	0/ 8
3.	14/15	8/15	0/ 6	2/ 4	2/ 2	0/ 1	0/ 9	0/ 7
4.	13/18	12/17	0/ 6	0/ 6	2/ 2	0/ 2	0/ 8	0/ 7
6.	6/15	9/15	0/ 5	1/ 5	2/ 2	0/ 2	0/ 8	0/ 7
10.	0/14	5/14	0/ 5	1/ 5	2/ 2	0/ 2	0/ 5	0/ 3
14.	0/ 8	2/ 8	0/ 3	1/ 3	2/ 2	0/ 1	0/ 3	0/ 2

In Gruppe B läßt sich dieser Zeitpunkt nicht festlegen. Im genannten Untersuchungszeitraum von 14 Wochen wurden in Gruppe A 16 Fälle an den Zellen HB-Ag-negativ. Bei zwei Fällen war zu diesem Zeitpunkt der zelluläre Befund noch positiv. Entsprechendes gilt für die Fälle der Gruppe B; hier sind die zeitlichen Relationen jedoch nicht scharf definierbar.

Im Gegensatz zu den Patienten mit nachgewiesener Immunreaktion gegenüber HB-Ag sind zwei Fälle mit stets negativem HB-Ag-Nachweis an Lymphozyten bemerkenswert (Gruppe C, Tab. 2). Patienten der Gruppe D können der Virus-B-Hepatitis nicht zugeordnet werden.

4.6. Nachweis von spezifisch gegen HB-Ag-sensibilisierten Lymphozyten

Untersucht wurden Lymphozyten von gesunden Probanden und von Patienten nach Ablauf einer HB-Ag-positiven Hepatitis.

Zum eventuellen Nachweis von HB-Ag-sensibilisierten Lymphozyten wurden die isolierten Zellen zunächst mit HB-Ag-haltigem Serum inkubiert, anschließend gewaschen und danach mit HB-Ak-FITC inkubiert.

Tab. 3: Zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten von Lymphozyten mit HB-Ag-spezifischer Membranfluoreszenz und den Transaminasenwerten (GOT, GPT). Gesamtzahl der Patienten N = 24

Auftreten von Lymphozyten mit spezifischer Membranfluoreszenz vor dem maximalen Transaminasenwert	3 (12,5 %)
Auftreten von spezifisch sensibilisierten Lymphozyten während des Transaminasensturzes	15 (62,5 %)
Auftreten von Lymphozyten mit spezifischer Membranfluoreszenz nach dem Transaminasensturz	6 (25,0 %)

Bei gesunden Kontrollpersonen konnte nach Inkubation mit HB-Ag keine spezifische Bindung erreicht werden. Die Lymphozyten von 6/18 Patienten mit Virus-B-Hepatitis banden jedoch HB-Ag an ihre Oberfläche.

Auf diese Weise konnten bei Patienten, die ehemals eine HB-Ag-positive Membranfluoreszenz gehabt hatten, noch nach der 14. Krankheitswoche sensibilisierte Lymphozyten nachgewiesen werden. Über die Dauer dieses Phänomens sind die Untersuchungen bisher noch nicht abgeschlossen.

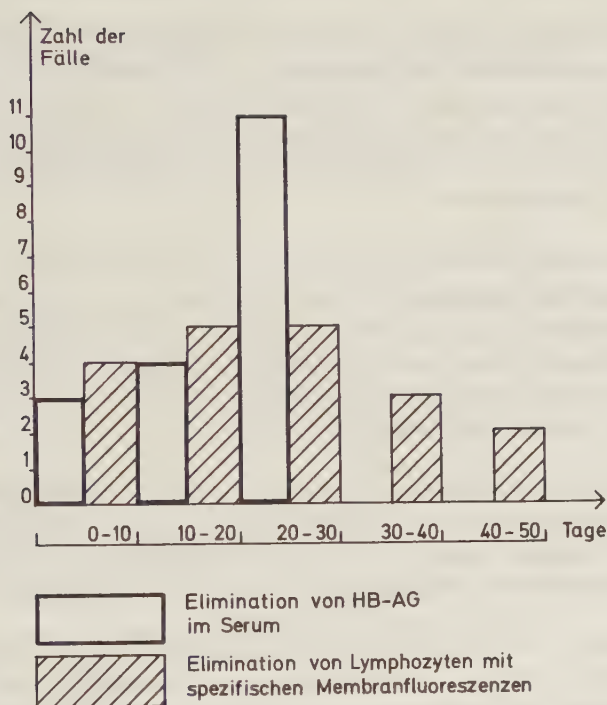
4.7. Zeitliche Beziehungen zwischen Elimination von HB-Ag aus dem Serum und dem Verschwinden von HB-Ag-sensibilisierten Lymphozyten

Stellt man eine zeitliche Beziehung zwischen der Elimination von HB-Ag aus dem Serum und dem Verschwinden von Lymphozyten mit HB-Ag-spezifischer Membranfluoreszenz her, dann ergibt sich bei den Patienten (N = 18) der Gruppe A folgende Verteilung (Tab. 4):

Innerhalb der ersten zehn Tage des stationären Aufenthaltes wurden bei drei von 18 Patienten das HB-Ag aus dem Serum eliminiert. Bei vier von 18 Patienten kam es zum Verschwinden der Lymphozyten mit HB-Ag-bedingter Membranfluoreszenz. In der Zeitspanne vom 10. bis 20. Tage wurden bei vier von 18 Patienten HB-Ag und bei fünf von 18 HB-Ag-beladene Lymphozyten eliminiert. Vom 20. bis 30. Tag wurden bei elf von 18 Patienten kein HB-Ag im Serum und bei fünf von 18 Patienten sensibilisierte Lymphozyten nicht nachgewiesen. Nach dem 30. Tag konnte bei dieser Patientengruppe HB-Ag im Serum nicht mehr gefunden werden, während die Lymphozyten mit HB-Ag-bedingter Membranfluoreszenz erst zwischen dem 30. und 40. Tag in zwei von 18 Fällen und während der Zeit vom 40. bis 50. Tag in einem von 18 Fällen eliminiert wurden.

Ein HB-Ag-positiver Serumbefund bedeutet nicht unbedingt, daß gleichzeitig eine lymphozytäre Bindung von HB-Ag nachweisbar ist. Eine positive zelluläre Präsenz von HB-Ag kann aber mit einem HB-Ag-negativen Befund im Serum einhergehen. Bei der Serumhepatitis läßt sich das HB-Ag in der Inkubationszeit und meist im akuten Stadium nachweisen. Mit dem Transaminasensturz kommt es entweder sofort, nach Tagen oder Wochen zu einer Elimination des HB-Ag aus dem Serum.

Tabelle 4: Elimination von HB-Ag im Serum sowie von Lymphozyten mit spezifischen Membranfluoreszenzen



5. DISKUSSION

Serologisch konnte eine Bindung von HB-Ag an Zellen des peripheren Blutes nicht nachgewiesen werden.

Die positiven Befunde von SCHLAAK und LEHMANN (1973) wären durch die empfindlichere Methode des Radioimmunassays erklärbar.

Mit der fluoreszierenden Antikörper-Technik (FAT) wurde versucht, an den Zellen des peripheren Blutes HB-Ag oder HB-Ag-Rezeptoren nachzuweisen. Die Untersuchungen wurden an unfixierten bzw. fixierten Ausstrichpräparaten sowie an Fließpräparaten unter Verwendung isolierter Erythrozyten, Granulozyten und Lymphozyten durchgeführt.

Ziel der Untersuchungen sollte sein, die Frage zu klären, ob HB-Ag zellulär gebunden sein kann und damit z. B. bei Bluttransfusionen als mitverursachender Faktor für akute Virus-B-Hepatitis in Frage kommt. SCHLAAK und LEHMANN (1973) haben auf eine solche Möglichkeit hingewiesen und den Beweis mit indirekten Methoden an Einzelfällen geführt.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß nur Fließpräparate von vitalen Lymphozyten geeignet sind, Untersuchungen dieser Art mit hochgereinigten Konjugaten durchzuführen; fixierte Ausstrichpräparate haben sich als ungeeignet erwiesen.

Der Nachweis von HB-Ag konnte zwischen der 2. und 14. Krankheitswoche an vitalen Lymphozyten geführt werden. Bis auf zwei Fälle wurden alle Patienten, die im Serum HB-Ag-positiv waren, bis zur 6. Woche HB-Ag-negativ. Zellulär gebundenes HB-Ag ist jedoch bei komplikationslosem Heilungsverlauf noch bis zu acht Wochen länger nachweisbar. Somit ist der Nachweis von HB-Ag an den Lymphozyten wesentlich empfindlicher als der Nachweis im Serum.

Nach der 10. Woche lassen sich gegen HB-Ag sensibilisierte Lymphozyten durch Inkubation mit HB-Ag demonstrieren.

Folgende Befunde können als Beweis dafür dienen, daß es sich um spezifisch gegen HB-Ag sensibilisierte Lymphozyten handelt:

- a. Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag wurden bei HB-Ag-positiven Hepatitiden vor dem Transaminasengipfel nur bei ca. 12 % der Fälle beobachtet.
- b. HB-Ag-beladene Lymphozyten traten bei 66 % der HB-Ag-positiven Hepatitiden in der 2. bis 4. Krankheitswoche auf.
- c. Inkubation von isolierten Lymphozyten nach ausgeheilter HB-Ag-positiver Hepatitis zeigten eine spezifische Bindung von HB-Ag an ihre Oberfläche.
- d. Lymphozyten von Gesunden banden niemals HB-Ag.

Frühere Befunde unserer Gruppe sowie anderer Autoren (KNOLLE et al. 1973) machen auf die Bedeutung einer zellulären Immunreaktion für die Immunelimination von HB-Ag aufmerksam. Andererseits besteht am Auftreten humoraler Immunreaktionen gegenüber HB-Ag im Verlauf einer Virus-B-Hepatitis aufgrund von Untersuchungen mit dem RIA-Test kein Zweifel (WALSH et al. 1970). Es läßt sich zur Zeit nicht mit Sicherheit sagen, ob es sich bei den von uns nachgewiesenen Zellen um B- oder T-Lymphozyten handelte, die HB-Ag gebunden haben. Zur Klärung dieser Fragen ist die Trennung von B- und T-Lymphozyten vor dem fluoreszenzserologischen Nachweis von HB-Ag bzw. HB-Ag-Rezeptoren erforderlich.

Die Bedeutung einer humoralen Immunreaktion für den Verlauf einer Virushepatitis läßt sich zur Zeit noch nicht abschätzen. Erste Ergebnisse über die Behandlung der Virus-B-Hepatitis mit HB-Ak-haltigem Plasma lassen an die Möglichkeit denken, daß im Verlauf einer akuten Virus-B-Hepatitis ein "enhancing-antibody" auftritt (BOLTE und MEYER ZUM BÜSCHENFELDE 1973, unveröffentlichte Befunde). Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, der möglichen Bedeutung eines afferenten, d. h. an der Leberzelle angreifenden "enhancement"-Phänomens nachzugehen.

Bei unseren Ergebnissen sind zwei Fälle bemerkenswert, die in dem gesamten Untersuchungszeitraum weder Hinweise für zelluläre noch humorale Immunreaktion gegen HB-Ag zeigten. Nach den jetzigen Befunden könnte die fehlende Immunelimination von HB-Ag einer induzierten Immuntoleranz gegenüber diesem Antigen entsprechen. Es bleibt zu klären, ob dieser Status der Toleranz auch bei anderen klinisch Gesunden oder chronisch Leberkranken mit HB-Ag-Persistenz vorliegt.

Mit unserer Methode zum Nachweis von HB-Ag sensibilisierten Zellen ist es grundsätzlich möglich, eine Differenzierung zwischen Virushepatitis A oder B vorzunehmen. Dies ist selbst dann möglich, wenn zum Untersuchungszeitpunkt kein HB-Ag im Serum mehr nachweisbar ist. Die Bedeutung dieser Befunde ist zur Zeit noch nicht absehbar.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden 37 Patienten mit akuter Virushepatitis und 50 gesunde Kontrollpersonen. 20 Patienten waren im Verlauf der Hepatitis zu irgendeinem Zeitpunkt im Serum HB-Ag-positiv, 17 Patienten immer negativ.

Mit der fluoreszierenden Antikörper-Technik (FAT) wurden Ausstrich- und Fließpräparate isolierter Erythrozyten, Granulozyten und Lymphozyten auf membrangebundenes HB-Ag untersucht. Fließpräparate, d. h. Suspensionen isolierter peripherer Blutzellen, haben sich dabei als besonders günstig erwiesen; Ausstrichpräparate waren nicht geeignet.

An Fließpräparaten von isolierten Erythrozyten und Granulozyten konnte kein HB-Ag nachgewiesen werden. An Lymphozyten von 18 im Serum HB-Ag-positiven und sechs HB-Ag-negativen Patienten mit akuter Virushepatitis konnte in 66 % der Fälle membrangebundenes HB-Ag in der 2. bis 4. Krankheitswoche lokalisiert werden. Zwei Patienten mit HB-Ag-Persistenz im Serum hatten niemals an Lymphozytenoberflächen gebundenes HB-Ag. Bei elf Patienten konnte weder im Serum noch an Lymphozyten HB-Ag nachgewiesen werden. Das Auftreten von Lymphozyten mit membran-gebundenem HB-Ag fiel in 60 % der Fälle mit dem Transaminasens- sturz zusammen.

Nach den bisherigen Befunden handelt es sich um gegen HB-Ag sensibilisierte Lymphozyten. Diese ließen sich auch noch, nachdem HB-Ag im Serum negativ wurde, durch vorherige Inkubation mit HB-Ag nachweisen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Verlauf der akuten Virushepatitis wird diskutiert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- AKEYAMA, T., T. KAMADA, T. KOIZUMI and H. ABE (1972):
The localisation of the Australia antigen in the liver by immunofluorescence.
J. clin. Path. 25, 1071.
- ARNOLD, W., und H. v. MAYERSBACH (1972):
Changes in the solubility of immunoglobulins after fluorescent labeling and its influence on immunofluorescent techniques.
J. Histochem. Cytochem. 12, 975.
- BAYER, H.E., B.S. BLUMBERG and B. WERNER (1968):
Particles associated with australia antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrom and hepatitis.
Nature, London, 218, 1057.
- BARKER, L.F. (1969):
Virus like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation.
Science 165, 541.
- BLUMBERG, B.S., H.J. ALTER and S. VISNICH (1965):
A "new" antigen in leukemia sera.
Jama 191, 541.
- COYNE (ZAVATONE), V.E., I. MILLMAN, J. CERDA, B.J.S. GERSTLEY, T. LONDON, A. SUTNICK and B.S. BLUMBERG (1970):
The localisation of Australia antigen by immunofluorescence.
J. exp. Med. 131, 307.
- DANE, D.S., C.H. CAMERONE and M. BRIGGS (1970):
Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis.
Lancet 1, 695.
- DUDLEY, F.J., R.A. FOX, and S. SHERLOCK (1972):
Cellular immunity and hepatitis-associated Australia antigen in liver disease.
Lancet 1, 723.
- EDGINGTON, T.S., and D.J. RITT (1971):
Interhepatic expression of serum hepatitis virus-associated antigen.
J. exp. Med. 134, 871.
- EHRKE, K. (1973):
Die Bestimmung des HA-Antigens mit der Komplementbindungsreaktion in einem AutoAnalyzer-System.
Inaug. Diss. Mainz
- KABOTH, U., A. SCHOBBER, H.J. ARNDT, I. VIDO, H. SELMAIR, E. GALLASCH, P. VERMA, R. THOMSEN und W. CREUTZFELDT (1970):
Australia(SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern.
Dtsch. med. Wschr. 98, 2157.

- KISSMEYER-NIELSEN, F., and K.E. KJERBYE (1967):
Lymphocytoxic microtechnique: Purification of lymphocytes by flotation.
Histocompatibility testing, Copenhagen, Unksgaard
- KNOLLE, J., K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, N. FRIEDRICHS und J.P. BOLTE (1973):
Celluläre Immunreaktionen gegenüber Australia-Antigen bei entzündlichen Lebererkrankungen.
Vortrag 79. Tagung Ges. Inn. Med., Wiesbaden
- MAYERSBACH, H. v., und G. SCHUBERT (1960):
Immunohistologische Methoden. III. Die unspezifischen Reaktionen zwischen markierten Seren und Geweben bei der immunhistologischen Technik.
Acta histochem. (Jena) 10, 44.
- MILLMAN, J., V. ZAVATONE, B.J.S. GERSTLEY, and B.S. BLUMBERG (1969):
Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique.
Nature 222, 181.
- MÜLLER, R., H.W. KRETH und H. DEICHER (1971):
Die Bedeutung der Antigenämie für den Verlauf der Australia-Antigen-positiven Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1268.
- MÜLLER, R., J. MAESS und H. DEICHER (1973):
Fluoreszenzserologischer Nachweis von Australia-Antigen in der Leber.
Dtsch. med. Wschr. 98, 93.
- NIELSON, J.O., O. DIETRICHSON, P. ELLING and P. CHRISTOFFERSEN (1971):
Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: Development of chronic hepatitis.
New. Engl. J. Med. 285, 1157.
- NIELSON, J.O., and P. ELLING (1971):
Investigation of liver biopsies for Australia antigen by immunofluorescent technique.
Clin. exp. Immunol. 9, 699.
- NOTKINS, A., S. MAHAR and J. GOFFMANN (1966):
Infectious virus-antibody complex in the blood of chronically infected mice.
J. exp. Med. 124, 81.
- NOWOSLAWSKI, A., W.J. BRZOSKO, K. MADALINSKI and K. KRAWCZYNSKI (1970):
Cellular localization of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders.
Lancet 1, 494.

OKOCHI, K., and S. MURAKAMI (1968):
Observations on Australia antigen in Japanese.
Vox Sang. 15, 374.

PESENDORFER, F., O. KRASSNITZKY und F. WEWALKA (1970):
Immunelektrophoretischer Nachweis von Hepatitis-assoziertem
Antigen (Au/SH-Antigen).
Klin. Wschr. 48, 58.

PRINCE, A.M. (1969):
An antigen detected in the blood during the incubation period
of serum hepatitis.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 60, 814.

SCHLAACK, M., und H. LEHMANN (1973):
Zur Frage der zellgebundenen Präsenz von Au-(SH)Ag im peripheren
Blut.
Vortrag 79. Tagung Des. Inn. Med., Wiesbaden

VYAS, G.N., and L.R. SHULMAN (1970):
Hemagglutination assay for antigen and antibody associated
with viral hepatitis.
Science 170, 332.

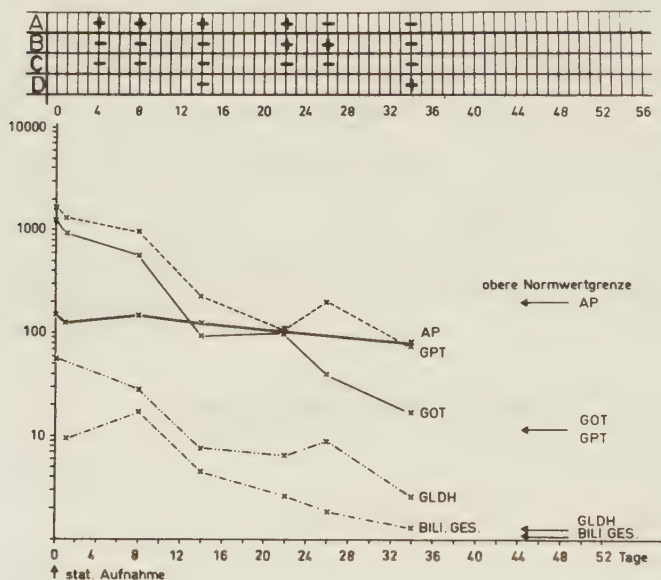
8. ANHANG (KRANKHEITSVERLÄUFE)

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: R. K. männl.

Alter: 24 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti HB-Ag-FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 D. Nachweis von spezifisch gegen HB-Ag sensibilisierte Lymphozyten

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
10.5.73	0	1254	1650	57,2	156	
11.5.73	1	935	1386	28,8	123	9,5
18.5.73	8	572	990	7,85	150	17,5
24.5.73	14	95	227	6,52	121	4,6
1.6.73	22	101	112	9,1		2,7
5.6.73	34	17	74		79	1,3

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 16.11.77 stationäre Aufnahme des Patienten mit den klinischen Zeichen einer akuten chronischen Virushepatitis. Die Transaminasen sind bereits am Tag der stationären Aufnahme stark erhöht (AST 1216, ALT 1416 $\mu\text{U/ml}$). Bis zum 8. Tag steigt das Bilirubin auf 17,5 $\mu\text{g/dl}$ an. Die Bestimmung von HB-Ag im Serum ist bis zum 22. Tag positiv, während der Nachweis von lymphozytärem HB-Ag erst an diesem Tag gelingt und bis zum 26. Tag reproduzierbar ist. Bei einer letzten Blutentnahme am 24. Tag sind die Transaminasen und das Bilirubin noch geringgradig erhöht. HB-Ag ist weder im Serum noch an den Lymphozytenmembranen nachweisbar. Nach Inkubation des Lymphozyten in HB-Ag-positivem Serum gelingt der Nachweis von spezifischen gegen HB-Ag sensibilisierten Lymphozyten. Der Patient wäre der Gruppe A zuzuordnen.

Zusammenfassung

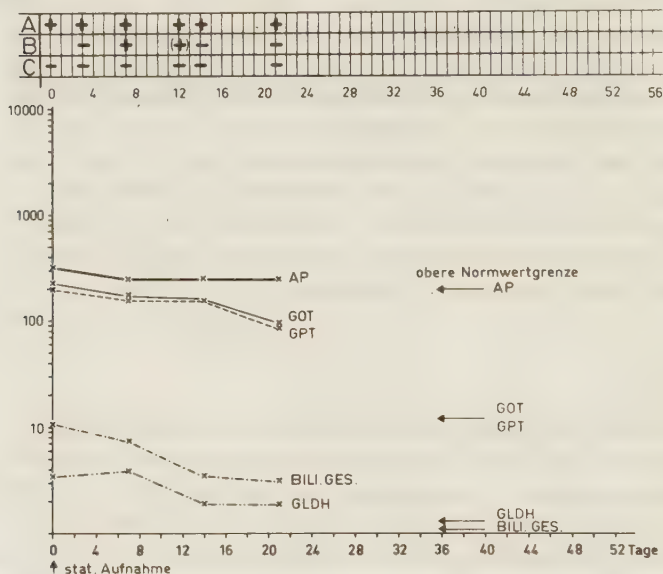
Es handelt sich um einen akuten Verlauf einer HB-Ag-positiven Virushepatitis. Erst nach dem Transaminasensturz konnte HB-Ag an Lymphozytenmembranen nachgewiesen werden, während es bereits von Tag der stationären Aufnahme im Serum positiv war. Am 26. Tag war HB-Ag nur noch an den Lymphozyten nachgewiesen werden. Es könnte bei diesem Verlauf eine zelluläre Immunclearance durch spezifisch gegen HB-Ag sensibilisierte Lymphozyten stattgefunden haben. Diese Immunkompetenten Zellen lassen sich auch noch zu einem Zeitpunkt nachweisen, nachdem HB-Ag eliminiert zu sein scheint.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: M. G. männl.

Alter: 19 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-Hb-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
9.3.73	0	225	198	3,24	320	10,6
16.3.73	7	170	160	3,88	246	7,3
23.3.73	14	160	158	1,93	245	3,5
30.3.73	21	95	84	1,93	247	3,1

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 9.3.73 erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis. Die Transaminasen und Bilirubin ges. sind deutlich erhöht (GOT 225, GPT 198 mU/ml, Bili ges. 10,6 mg%). HB-Ag kann bereits am Tag der stationären Aufnahme im Serum, aber erst am 7. Tag an den Lymphozyten nachgewiesen werden. Am 22. Tag gelingt der Nachweis von HB-Ag nur noch im Serum, wobei Transaminasen und Bilirubin noch erhöht sind. Zu weiteren Blutuntersuchungen erschien der Patient nicht.

Zusammenfassung

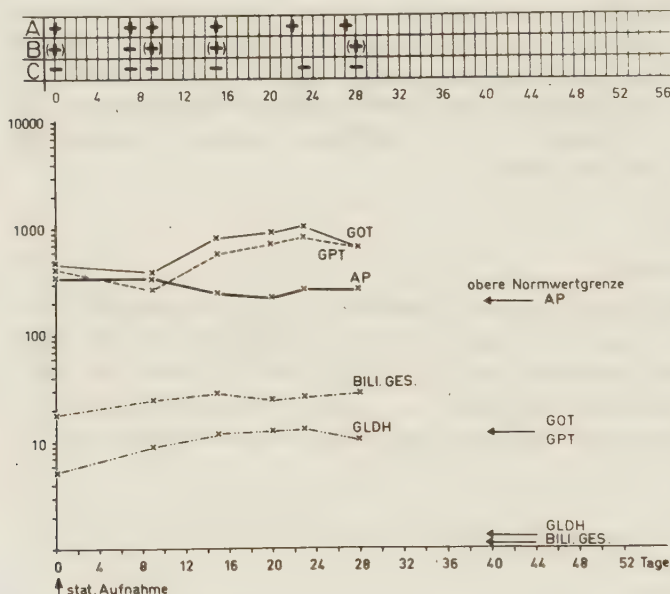
Bei dem Patienten lag eine sogenannte Fixerhepatitis vor. Der klinische Verlauf war komplikationslos. HB-Ag konnte bei jeder Untersuchung im Serum, aber nur am 7. und 14. Tag an den Lymphozyten nachgewiesen werden. In diesem Falle könnte eine unvollständige zelluläre Immunclearance von HB-Ag vorliegen.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-Hb-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: L.K. weibl.

Alter: 69 Jahre

Histologische gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
27.3.73	0	451	407	5,20	350	18,0
5.4.73	9	396	264	9,20	352	24,6
11.4.73	15	814	561	12,00	256	28,7
16.4.73	20	902	704	12,70	225	25,0
19.4.73	23	1045	814	13,45	272	26,7
24.4.73	28	682	660	10,60	274	27,2

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 27.3.73 wird die Patientin mit den klinischen Zeichen einer HB-Ag-positiven Virushepatitis aufgenommen, wobei eine hochgradige Cholestase und eine erhebliche Transaminasenerhöhung am Tag der stationären Aufnahme bestehen. Bis zum 23. Tag kommt es zu einem Ansteigen der Transaminasen bis auf Werte von GOT 1045 mU/ml und GPT 814 mU/ml. Das Bilirubin ges. ist mit 27,2 mg% extrem erhöht. Während der gesamten vier Wochen ist HB-Ag im Serum deutlich an den Lymphozytenmembranen aber nur in geringer Zellzahl nachweisbar. Am 28. Tag kommt es zu einem Absinken der Transaminasenwerte bei weiterem Ansteigen des Bilirubins. Klinisch zeigt sich eine fortschreitende Leberinsuffizienz, so daß die Patientin am 30. Tag im Leberkoma verstirbt.

Zusammenfassung

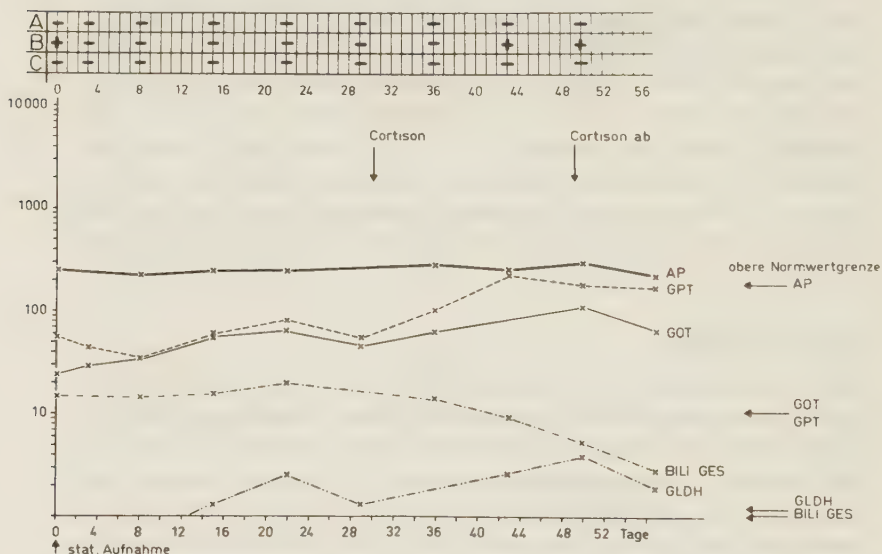
Es handelte sich um einen letalen Verlauf einer Patientin mit einer HB-Ag-positiven Virushepatitis bei hochgradiger Cholestase. Während HB-Ag im Serum immer deutlich nachweisbar war, konnte es an Lymphozytenmembranen nur vereinzelt gefunden werden (weniger als 0,05 %). Die Patientin wäre der Gruppe A zuzuordnen. Das geringe Auftreten von Lymphozyten mit HB-Ag-positiver Membranfluoreszenz könnte auf eine verminderte zelluläre Immunclearance hinweisen.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: E. W. männl.

Alter: 34 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
7.5.73	0	24	56	0,65	257	14,6
10.5.73	3	29	44	0,65		
15.5.73	8	33	35		222	14,1
22.5.73	15	56	59	1,28	246	15,7
29.5.73	22	66	81	2,58	244	20,0
5.6.73	29	46	55	1,28		
12.6.73	36	64	102		282	14,0
19.6.73	43		225	2,58	252	9,4
26.6.73	50	116	180	3,88	293	5,4
3.7.73	57	64	167	1,93	220	2,8

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 7.5.73 stationäre Aufnahme des Patienten mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis, wobei die Transaminasen nur gering und das Bilirubin hochgradig erhöht sind. Während HB-Ag im Serum nicht nachgewiesen werden kann, können Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag schon am Tag der stationären Aufnahme in relativ hoher Zellzahl fluoreszenzmikroskopisch sichtbar gemacht werden. (Etwa 18 Lymphozyten mit HB-Ag-positiver Membranfluoreszenz auf 500 ausgezählte Lymphozyten.)

Es kommt zu einem schweren Krankheitsverlauf einer akuten Virushepatitis bei hochgradiger Cholostase mit relativ niedrigen Transaminasenwerten (GOT 24, GPT 26 mU/ml), die aber progredient ansteigen, so daß vom 30. bis 50. Tag der stationären Behandlung eine Cortisontherapie durchgeführt wird. Bei langsam eintretender Besserung des klinischen Krankheitsbildes kommt es erneut zum Auftreten von spezifisch sensibilisierten Lymphozyten. Am 57. Tag der stationären Aufnahme liegen die Werte der Transaminasen noch immer über den Ausgangswerten, während nur noch ein leichter Ikterus besteht.

Zusammenfassung

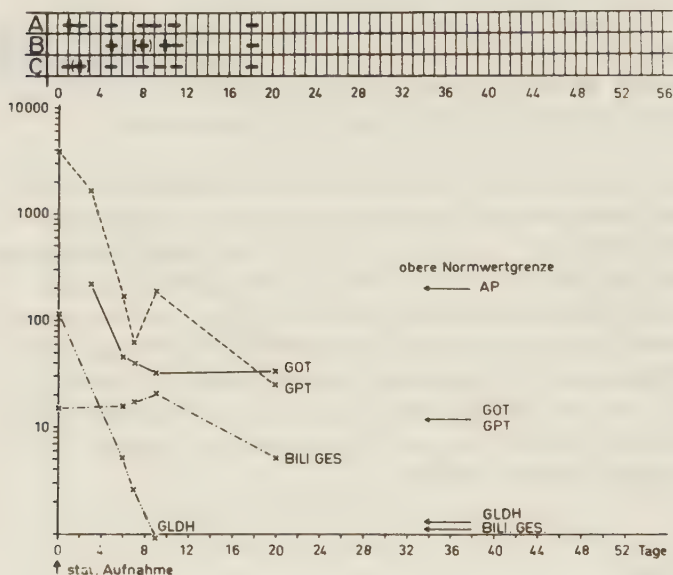
Es handelte sich um einen schweren protrahierten Verlauf einer akuten ikterischen Virushepatitis mit im Vordergrund stehender Cholostase bei nur mäßig erhöhten Transaminasenwerten. Der Patient wäre der Gruppe B zuzordnen, da zu keinem Zeitpunkt der Erkrankung HB-Ag im Serum, aber HB-Ag an den Membranen von Lymphozyten nachgewiesen werden konnte.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: C. E. weibl.

Alter: 33 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
19.6.73	0		3977	115,75		14,4
22.6.73	3	220	1700			
25.6.73	6	47	170	5,20	202	15,9
26.6.73	7	40	61	2,58	256	17,4
28.6.73	9	32	193	0,65	222	20,9
9.7.73	20	34	25		142	5,3

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 19.6.73 stationäre Aufnahme der 22 Jahre alten Patientin mit den Zeichen eines beginnenden Leberkomas einer akuten ikterischen HB-Ag-positiven Virushepatitis, wobei die Transaminasen extrem erhöht sind (GPT 3977, GLDH 115,75 mU/ml). HB-Ag ist bereits am Tag der stationären Aufnahme im Serum positiv. Die Patientin ist in diesem Stadium der Erkrankung nicht ansprechbar. Durch mehrmalige Gaben von HB-Ak-haltigem Plasma läßt sich auch im Serum der Patientin ein Antikörper einmalig nachweisen. Bereits am 3. Tag ist HB-Ag aus dem Serum eliminiert, und am 5. Tag sind spezifisch sensibilisierte Lymphozyten nachweisbar, wobei es gleichzeitig zu einem Transaminasensturz bei weiterem Ansteigen von Bilirubin kommt (GOT 40, GPT 61 mU/ml, Bili. ges. 17,4 mg%). Nach dem Transaminasensturz sind die spezifisch sensibilisierten Lymphozyten nicht mehr nachweisbar. In den folgenden Tagen kommt es zu einer bemerkenswerten Besserung des Allgemeinzustandes.

Zusammenfassung

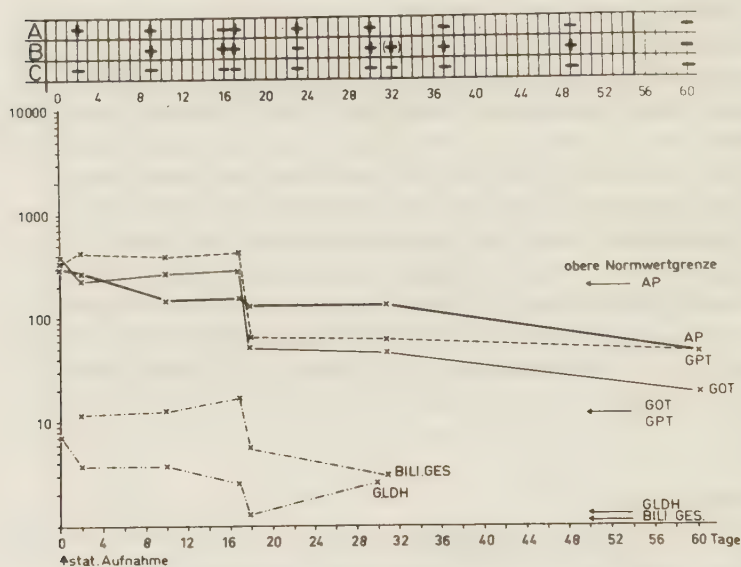
Es handelte sich um den fulminanten Verlauf einer akuten HB-Ag-positiven Virushepatitis mit beginnendem Leberkoma. Unter der Gabe von HB-Ak-haltigem Plasma kam es zu einer auffallenden Besserung des Krankheitsbildes. Die Patientin ist der Gruppe A zuzuordnen, wobei HB-Ag noch an Lymphozyten nachgewiesen werden konnte, als HB-Ag bereits aus dem Serum eliminiert wurde bzw. nicht mehr nachweisbar war.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: E. H. männl.

Alter: 29 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg %
24.2.73	0	394	330	7,18	298	
26.2.73	2	231	418	3,88	275	11,7
6.3.73	10	264	396	3,88	150	12,7
13.3.73	17	286	429	2,58	160	17,2
14.3.73	18	52	67	1,28	133	5,7
27.3.73	31	45	62	2,58	136	3,0
25.4.73	60	18	23		147	0,6
24.5.73	89	10	11		108	0,4

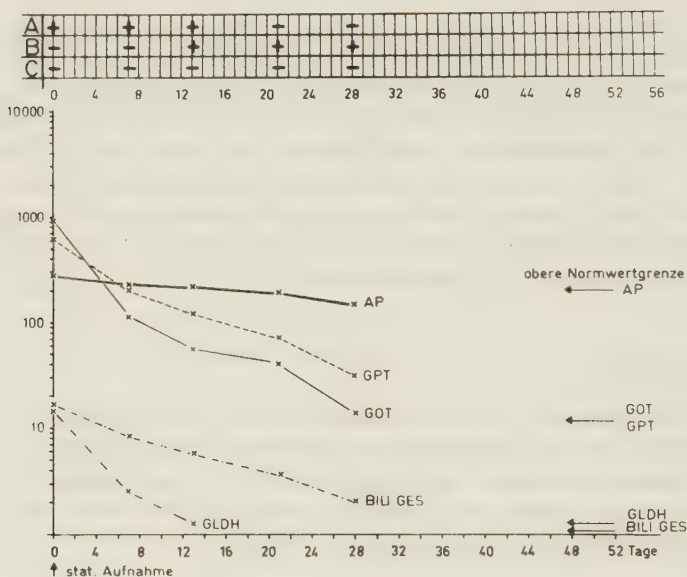
Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 24.2.73 stationäre Aufnahme des Patienten mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis (GOT 394, GPT 330 mU/ml, Bili. ges. 11,7 mg%). Im Serum ist HB-Ag nachweisbar. Am 9. Tag der stationären Behandlung kommt es zum Nachweis von Lymphozyten mit HB-Ag-spezifischer Membranfluoreszenz. Nach dem 17. Tag tritt ein Transaminasensturz auf, und der Ikterus nimmt ab. Es folgt eine subakute Phase der Erkrankung. Klinisch zeigt sich ein protrahierter Krankheitsverlauf. Erst am 37. Tag ist HB-Ag im Serum nicht mehr nachweisbar, und nach dem 60. Tag nach stationärer Aufnahme lassen sich keine Lymphozyten mit HB-Ag bedingter spezifischer Membranfluoreszenz zeigen. Am 89. Tag sind die Transaminasen im Normwertbereich.

Zusammenfassung

Der Patient ist der Gruppe A zuzuordnen, wobei die Lymphozyten mit HB-Ag-spezifischer Membranfluoreszenz bereits einige Tage vor dem Transaminasensturz auftraten. Während HB-Ag bereits am 30. Tag nicht mehr im Serum nachweisbar war, konnte HB-Ag noch am 48. Tag an Lymphozyten nachgewiesen werden.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag
 Patient: O.H. weibl.
 Alter: 38 Jahre
 Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SFPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
12.4.73	0	902	616	14,95	283	17,1
19.4.73	7	116	200	2,58	234	8,5
25.4.73	13	56	120	1,28	218	5,9
3.5.73	21	42	71		190	3,7
10.5.73	28	34	32		145	2,1

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 12.4.73 erfolgt die stationäre Aufnahme der 38jährigen Patientin mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis. Die Transaminasen sind deutlich erhöht (GOT 902, GPT 612 mU/ml). HB-Ag wird bereits am Tag der stationären Aufnahme im Serum, aber nicht an Lymphozytenmembranen nachgewiesen. Bis zum 13. Tag kommt es zu einer deutlichen Rückbildung der Transaminasen und des Bilirubins. Am 13. Tag kann HB-Ag fluoreszenzmikroskopisch an Lymphozytenmembranen nachgewiesen werden. Während HB-Ag bereits am 21. Tag im Serum nicht mehr nachweisbar ist, läßt sich HB-Ag noch am 28. Tag an Lymphozytenmembranen zeigen. Transaminasen und Bilirubin sind zu diesem Zeitpunkt kaum noch erhöht.

Zusammenfassung

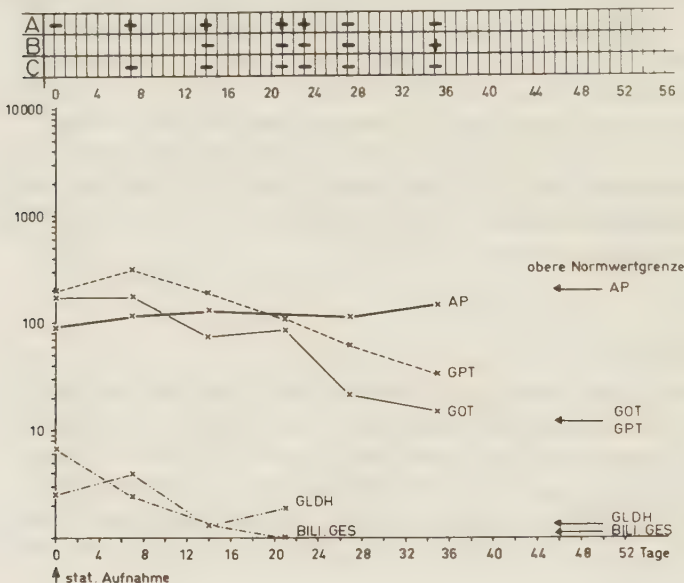
Es handelte sich um den typischen Verlauf einer akuten ikterischen HB-Ag-positiven Virushepatitis. Die Patientin ist der Gruppe A zuzuordnen. Die spezifisch sensibilisierten Lymphozyten traten erst nach dem Transaminasensturz auf. Während HB-Ag bereits am 21. Tag im Serum nicht mehr nachweisbar war, konnte HB-Ag noch am 28. Tag an Lymphozyten nachgewiesen werden.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: E. A. weibl.

Alter: 19 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
- B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
- C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
9.5.73	0	170	198	2,58	91	6,6
16.5.73	7	177	308	3,88	119	2,4
23.5.73	14	75	190	1,28	127	1,3
30.5.73	21	86	111	1,93		1,2
5.6.73	27	21	62		116	1,0
13.6.73	35	15	34		156	

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 9.5.73 wird die Patientin mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis aufgenommen. Die Transaminasenwerte sind nur mäßig erhöht (GOT 170, GPT 198 mU/ml). Nach sieben Tagen läßt sich HB-Ag zum ersten Mal im Serum nachweisen. Bis zum 35. Tag kommt es zu einer kontinuierlichen Rückbildung der Transaminasenwerte bei einem klinisch milden Krankheitsverlauf. Nach dem 25. Tag ist ein Nachweis von HB-Ag im Serum nicht mehr möglich, während am 35. Tag zum ersten Mal HB-Ag an den Lymphozytenmembranen gezeigt werden kann.

Zusammenfassung

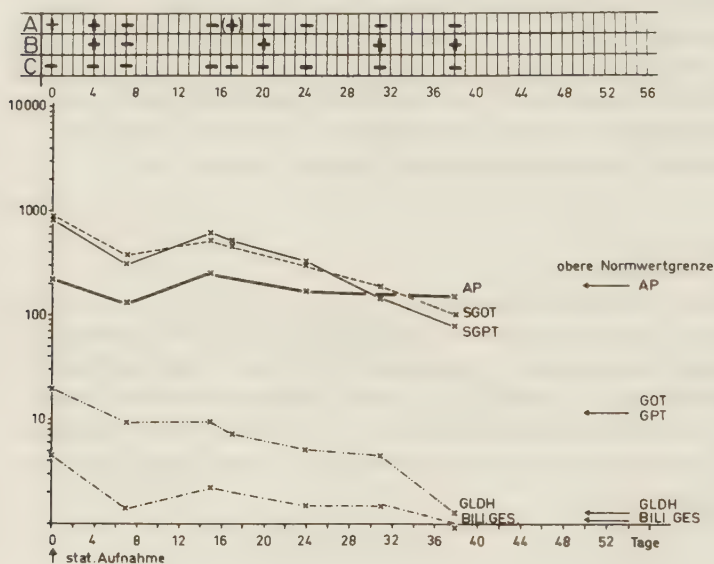
Es handelte sich um einen klinisch milden Verlauf einer akuten ikterischen HB-Ag-positiven Virushepatitis. Die Patientin ist der Gruppe A zuzuordnen. Interessant an diesem Krankheitsverlauf war das späte Auftreten von HB-Ag an den Lymphozytenmembranen, nachdem die Transaminasen fast auf Normwerte zurückgebildet waren und HB-Ag schon längst nicht mehr im Serum nachweisbar war.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: E. W. weibl.

Alter: 27 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
6.4.73	0	814	858	19,56	219	4,5
13.4.73	7	308	374	9,2	133	1,4
21.4.73	15	605	528	9,65	256	2,2
23.4.73	17	505	451	7,18		
30.4.73	24	330	308	5,20	170	1,5
7.5.73	31	150	190	4,55	143	1,5
14.5.73	38	79	100	1,28	150	0,7

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 6.4.73 erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientin. Das klinische Bild entspricht einer akuten Virushepatitis mit mäßig ausgeprägtem Ikterus. Die Transaminasen sind deutlich erhöht (GOT 814, GPT 858 mU/ml). HB-Ag läßt sich bereits am Tag der Aufnahme im Serum und auch am 4. Tag an den Lymphozyten nachweisen. Am 7. Tag läßt sich ein deutlicher Rückgang der Transaminasenwerte zeigen. HB-Ag ist weder im Serum, noch an Lymphozyten nachweisbar.

Am 15. und 17. Tag kommt es zu einem erneuten Ansteigen der Transaminasenwerte, wobei das HB-Ag im Serum erneut als fraglich positiv erscheint. Am 20. Tag kommt es zu einem erneuten Auftreten von HB-Ag an Lymphozytenmembranen und kann bis zum Tag der Entlassung aus der stationären Behandlung nachgewiesen werden. In diesem Zeitraum gelingt die Darstellung von HB-Ag im Serum bereits nicht mehr.

Zusammenfassung

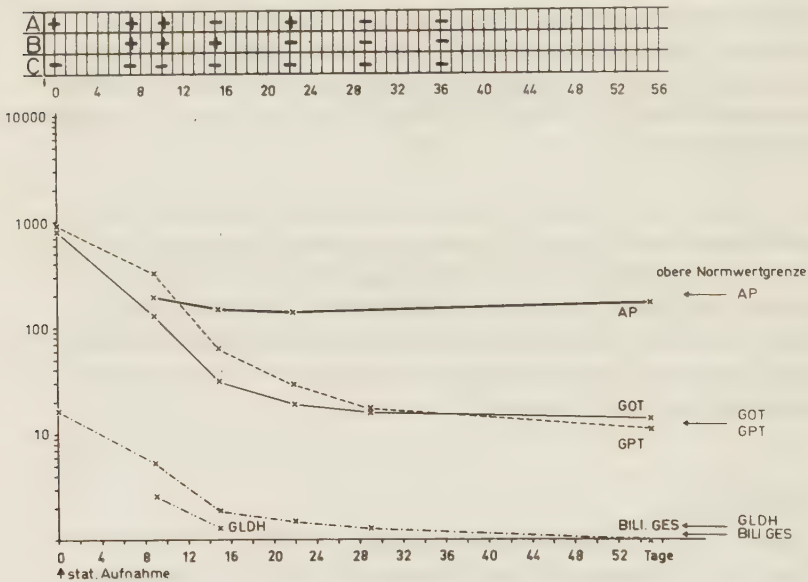
Es handelte sich bei der Patientin um einen relativ milden Verlauf einer HB-Ag-positiven Virushepatitis mit geringgradigem Ikterus. Zwischen dem 15. und 17. Tag kam es zu einer kurzfristigen Verschlechterung des Krankheitsbildes und zu einem erneuten Auftreten von HB-Ag, wobei der Nachweis im Serum nur kurzfristig und an den Lymphozytenmembranen noch nach drei Wochen gelang. Die Patientin wäre der Gruppe A zuzuordnen und ein Beispiel dafür, daß HB-Ag noch nachgewiesen werden kann, wenn es aus dem Serum bereits eliminiert zu sein scheint.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: H. S. männl.

Alter: 23 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI. GES. Einheit mg %
30.4.73	0	810	910			16,4
7.5.73	7	134	330	2,58	198	5,3
15.5.73	15	31	64	1,28	148	1,9
22.5.73	22	19	29		140	1,5
29.5.73	29	16	17			1,3
5.7.73	55	14	11		168	0,4

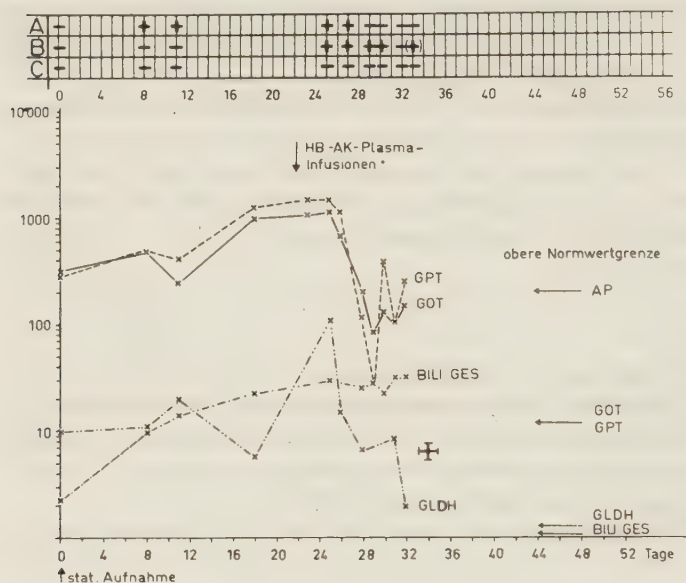
Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 30.4.73 erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis. Die Transaminasen (GOT 810, GPT 910 mU/ml) und Bilirubin ges. (16,4 mg%) sind deutlich erhöht. Innerhalb der ersten Woche kommt es zu einer Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes und der biochemischen Leberwerte. HB-Ag wird sowohl im Serum als auch an Lymphozyten nachgewiesen. Am 15. Tag kann HB-Ag nur an den Zellmembranen und am 22. Tag nur im Serum dargestellt werden. Nach dem 29. Tag gelingt kein Nachweis von HB-Ag mehr. Bis zum 55. Tag kommt es zu einer stetigen Verbesserung der biochemischen Leberwerte bis zur völligen Normalisierung.

Zusammenfassung

Es handelte sich um den typischen Verlauf einer akuten ikterischen HB-Ag-positiven Virushepatitis bei einem komplikationsfreiem klinischen Verlauf. Der Patient wäre der Gruppe A zuzuordnen. Während des Transaminasensturzes konnte HB-Ag im Serum und an den Lymphozyten nachgewiesen werden.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag
 Patient: S. H. weibl.
 Alter: 50 Jahre
 Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag fitc an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
28.5.73	0	308	297	9,90	266	2,2
5.6.73	8	473	495	10,60	271	9,7
8.6.73	11	253	407	19,65	285	14,0
15.6.73	18	990	1210	5,72	170	22,4
20.6.73	23	1012	1430			
22.6.73	25	1100	1441	109,35	179	29,8
23.6.73	26	682	1166	15,65	161	
25.6.73	28	208	118	6,52	186	25,4
26.6.73	29	87	28	6,52	225	
27.6.73	30	130	380			22,4
28.6.73	31	98	131	8,53	211	30,3
29.6.73	32	154	253	1,93	157	30,6

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 28.5.73 stationäre Aufnahme der Patientin mit den typischen Prodromen einer akuten Virushepatitis bei erhöhten Transaminasen und Subikterus (GOT 308, GPT 297 mU/ml, Bili. ges. 2,2 mg%). Es kommt zu einem progredienten Krankheitsverlauf bei stark erhöhten Transaminasen bei extremen Werten für GLDH (109,35 mU/ml), was auf einen hochgradigen Leberzellzerfall hinweist. Klinisch zeigt sich das Bild des Leberkomas. Am Tag der stationären Aufnahme sind die Bestimmungen für HB-Ag negativ, und am 8. Tag zum ersten Mal im Serum positiv. Am 22. Tag werden wegen des beginnenden Leberkomas HB-Ak-Plasmainfusionen appliziert. Am 25. Tag gelingt der erste Nachweis von HB-Ag an Lymphozyten. An den folgenden Tagen kommt es zum Transaminasensturz bei weiter ansteigendem Bilirubin ges. (30,3 mg%). Klinisch besteht weiter das Bild des Leberkomas. Am 30. Tag gelingt der Nachweis von HB-Ag nur noch an den Lymphozyten und hier nur noch in abnehmender Zellzahl bis zum am 36. Tag eintretenden Tod im Leberkoma.

Zusammenfassung

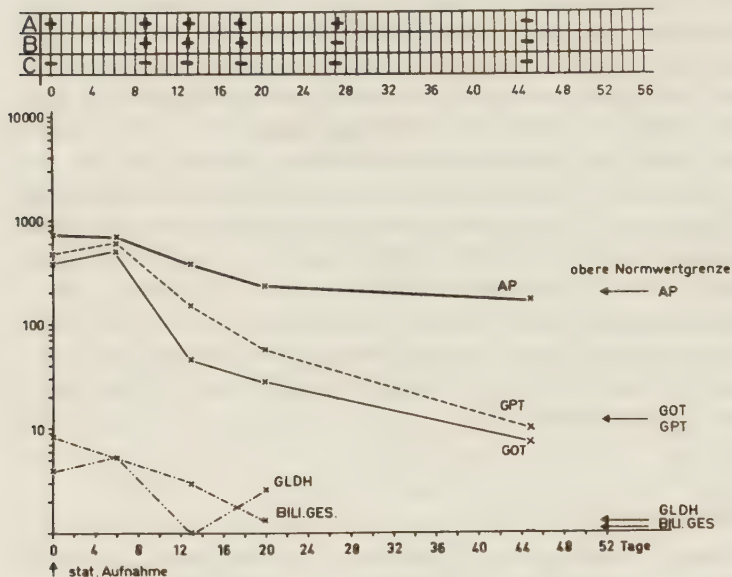
Die Patientin wurde bereits im frühen Stadium einer fulminant verlaufenden ikterischen Virushepatitis aufgenommen. Es entwickelte sich eine sogenannte gelbe Leberdystrophie, an der die Patientin im Leberkoma verstarb. HB-Ag konnte erst zum Zeitpunkt des Transaminasensturzes an Lymphozyten nachgewiesen werden. Nach den HB-Ak-Plasmainfusionen kam es zu einer Elimination von HB-Ag aus dem Serum, während HB-Ag in abnehmender Zellzahl an den Lymphozyten bis zum Tod der Patientin nachgewiesen werden konnte. Eine Erschöpfung der zellulären Immunabwehr bei fortschreitender Leberdystrophie wäre möglich. Die Patientin wäre der Gruppe A zuzuordnen.

Graphische Darstellung biochemischer Serumwerte, HB-Ag, Anti-HB-Ag im Serum, Vorkommen von Lymphozyten mit membrangebundenem HB-Ag

Patient: K. H. männl.

Alter: 24 Jahre

Histologisch gesicherte Diagnose: Akute Virushepatitis



- A. HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese
 B. Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von HB-Ag mit Anti-HB-Ag FITC an peripheren Lymphozyten durch Fließpräparate
 C. Anti-HB-Ag im Serum, Ergebnisse in der Überwanderungselektrophorese

Datum	Tag	SGOT Einheit mU/ml	SGPT Einheit mU/ml	GLDH Einheit mU/ml	AP Einheit mU/ml	BILI.GES. Einheit mg%
3.3.73	0	396	473	3,88	726	8,4
9.3.73	6	506	605	5,28	700	
16.3.73	13	46	155	0,65	383	3,0
23.3.73	20	28	58	2,58	235	1,3
17.4.73	45	12	14		121	

Angaben zum Krankheitsverlauf

Am 3.3.73 erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten mit den klinischen Zeichen einer akuten ikterischen Virushepatitis. Transaminasen, Bilirubin ges. und die alkalische Phosphatase sind deutlich erhöht. Bis zum 28. Tag gelingt der Nachweis von HB-Ag im Serum und an den Lymphozyten. Am 26. Tag ist HB-Ag zum letzten Mal positiv im Serum, während es an den Lymphozyten nicht mehr nachgewiesen werden kann. Am 45. Tag sind die biochemischen Serumwerte im Normbereich.

Zusammenfassung

Es handelte sich um den typischen unkomplizierten Verlauf einer ikterischen, HB-Ag-positiven Virushepatitis. Der Patient wäre der Gruppe A zuzuordnen.

9. LEBENSLAUF

Am 23. August 1943 wurde ich als 4. Kind des ordentlichen Professors Richard Völker und seiner Frau Adelheid, geb. Brune, in Neusalz/Oder geboren. Volksschule von 1950 bis 1954 in Hannover. Danach Besuch des neusprachlich-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Hannover. Abitur 1965. 1965 ein Semester an der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Im Herbst desselben Jahres Beginn des medizinischen Studiums an der Universität München, das am 22. Dezember 1971 mit dem Staatsexamen beendet wurde. Die erste Medizinalassistentenstelle wurde von mir im Kreiskrankenhaus Schongau auf der chirurgischen Abteilung vom 1. Januar 1972 bis 31. August 1972 wahrgenommen. Am 1. September 1972 habe ich die Norwegerin Eva Michelsen geheiratet. Vom 1. Oktober 1972 bis zum 31. Juli 1973 arbeitete ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Mainz als Medizinalassistent. Während dieser Zeit führte ich gleichzeitig die für die Disser-tation notwendigen Laborarbeiten durch. Nach Erlangung der Ap-probation im August 1973 bin ich seit dem 1. September 1974 als wissenschaftlicher Assistent an der Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover tätig.

Dem Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik in Mainz, Herrn Professor Dr. med. P. Schölmerich, danke ich für die Erlaubnis, diese Arbeit durchführen zu dürfen, Herrn Professor Dr. med. Dr. med. vet. K.H. Meyer zum Büschenfelde für die Gabe des Themas und das ständige Interesse beim Werden der Arbeit, Herrn Dr. med. Arnold für die tatkräftigen Hilfen bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit und bei der Fluoreszenzmikroskopie, Frau Freudenberg für die Herstellung des Konjugates und den medizinisch-technischen Assistentinnen des Immunologischen Labors für die freundliche Unterstützung.

